Aus dem Institut für medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation
in Marburg

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. P. Ihm

Der Verlauf der chronischen Hepatitis als Markoff-Prozeß

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Margarete Klasen
aus Heidelberg

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg/L.

Aus dem Institut für medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation
in Marburg

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. P. Ihm

Der Verlauf der chronischen Hepatitis als Markoff-Prozeß

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Margarete Klasen

aus Heidelberg

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg/L.

Angenommen vom Fachbereich der Humanmedizin der Universität Marburg

am 3. März 1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin

UNIV. LEIDEN BIBL.

Dekan	Prof. Dr. F. Neurath
Referent	Prof. Dr. P. Ihm
Correferent	Prof. Dr. E. Wildhirt

Für Bernhard

I n h a l t

		Seite
1.	Einleitung für den klinischen Teil	1
2.	Entstehungsursachen der chronischen Hepatitis	2
3.	Formen, Stadien und Ausgänge der chronischen Hepatitis	2
3.1	Die Formen	4
3.1.1	Die chronisch-persistierende Hepatitis	4
3.1.2	Die chronisch-aggressive Hepatitis	5
3.1.3	Die chronisch-nekrotisierende Hepatitis	7
3.2	Die Stadieneinteilung	10
3.3	Zirrhose	11
3.4	Heilung	12
3.5	Zustände	13
4.	Statistische Untersuchungen über die Zustandsänderungen beim Krankengut aus der I. Medizinischen Klinik in Kassel	15
5.	Die MARKOFFsche Kette	19
5.1	Einleitung für den statistischen Teil	19
5.2	Beispiele MARKOFFscher Ketten	21
6.	Ein Zahlenbeispiel: Verlauf von 84 Fällen von Leberzirrhose	31
7.	Anpassung einer MARKOFFschen Kette an das vorliegende Krankengut	35
8.	Die mittlere Verweildauer in einem Zustand	48
9.	Zusammenfassung	50
10.	Literatur	52

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0053

1. Einleitung für den klinischen Teil

Auf der ersten Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung wurde die Zahl der Leberkranken in der Bundesrepublik bereits auf etwa eine Million geschätzt (KALK, 1961). Eine der wichtigsten Leberkrankheiten überhaupt ist die chronische Hepatitis, da sich hier die Frage entscheidet, ob die Erkrankung des Patienten zur Beruhigung und späteren Ausheilung gebracht werden kann oder in eine Leberzirrhose übergeht (WILDHIRT, 1961). Für den praktisch tätigen Kliniker ergibt sich an dieser Stelle das Problem, möglichst exakte Voraussagen über den Verlauf und Ausgang der chronischen Hepatitis machen zu können.

Der Verlauf einer Krankheit ist ein stochastischer Prozeß, d. h. die möglichen Zustände des Patienten (Ereignisse im Sinne der Wahrscheinlichkeitstheorie) haben eine Wahrscheinlichkeitsverteilung, die von der Zeit abhängt. Im Rahmen dieser Arbeit interessiert die Frage, ob dieser Prozeß durch eine MARKOFFsche Kette (MARKOFFscher Prozeß) dargestellt oder wenigstens approximiert werden kann.

Sollte dies der Fall sein - und die Resultate sprechen für diese Hypothese - bestehen einfache Möglichkeiten zur Datenkondensation eines epidemiologischen Materiales, vergleichbar etwa der Darstellung einer Stichprobe durch Mittelwert und Streuung bei Vorliegen einer Normalverteilung - wenn auch auf einer ganz anderen Ebene. Wir wollen nun unsere Arbeit mit einer kurzen Darlegung der Entstehungsursachen der chronischen Hepatitis beginnen.

2. Entstehungsursachen der chronischen Hepatitis

Sie kann aus einer akuten, möglicherweise unbemerkt verlaufenen und teilweise daher nicht ausgeheilten Virushepatitis entstehen (KABOTH u.a., 1970; SEIFERT u.a., 1967; SELMAIR, WILDHIRT, JUNGE, 1969; WILDHIRT, 1969). Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein bzw. der Persistenz des HB-Antigens als Nachweis einer HBV-Infektion und der Wahrscheinlichkeit des Überganges in eine chronische Hepatitis (COOKSLEY u.a., 1975; FODOR u.a., 1976). Die zeitlichen Verhältnisse, innerhalb derer dieser Übergang möglich ist, sind sehr verschieden, sie können von wenigen Monaten bis Jahrzehnte betragen (KALK, 1947). Die akute Virushepatitis ist aber nicht die einzige Ursache der chronischen Hepatitis. Eine andere Möglichkeit ist z. B. im Rahmen chronisch-entzündlicher Prozesse im autoimmunen Formenkreis zu sehen. Die Ursachen der Chronizität einer Hepatitis sind in der Immunpathologie zu suchen (BERG, 1976; COOKSLEY u.a., 1975; GLEICHMANN u.a., 1970; MEYER ZUM BÜSCHENFELDE u.a., 1977; SCHUMACHER, 1970 u. 1977).

3. Formen, Stadien und Ausgänge der chronischen Hepatitis

Wir interessieren uns für die Übergangswahrscheinlichkeiten von einer Form bzw. einem Stadium der chronischen

Hepatitis zur anderen und wollen aufgrund dieser Wahrscheinlichkeiten Verlaufsvoraussagen machen. Hierzu benutzen wir ein Modell, welches als MARKOFFsche Kette oder MARKOFFscher Prozeß bekannt ist.
Bei der folgenden kurzen Übersicht über die chronische Hepatitis stützen wir uns vor allem auf die Einteilung von DE GROOTE (DE GROOTE u. a., 1968).
Danach unterscheidet man folgende Formen:

I. eine chronisch-persistierende,
II. eine chronisch-aggressive und
III. eine chronisch-nekrotisierende Form

als besondere Malignitätsvariante (SELMAIR u. a., 1970), die jedoch in der internationalen Literatur noch keine Abgrenzung findet (DE GROOTE u. a., 1968).
Die chronisch-aggressive und chronisch-nekrotisierende Hepatitis werden außerdem in Stadien unterteilt.
In der Folge seien zunächst die Formen beschrieben, anschließend die Stadien und zuletzt die möglichen Ausgänge : Zirrhose und Heilung, zu denen bei unserer Untersuchung auch noch der Tod des Patienten gehört.

3.1 Die Formen

3.1.1 Die chronisch-persistierende Hepatitis

Histologie

Histologisch sieht man bei der chronisch-persistierenden Hepatitis eine Proliferation vorwiegend der Portalfelder und eine leichte Fibrose, die aber auch fehlen kann. Die Läppchen-Architektur ist im wesentlichen erhalten, man sieht in der Regel keine Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-Nekrosen) (DE GROOTE u. a., 1968; SCHMID, 1971; THALER, 1973; WEPLER, 1971; WEPLER, WILDHIRT, 1968).

Klinik

Neben Zeichen einer leichten entzündlichen Aktivität liegen keine Syntheseleistungsstörungen der Leber vor, äußerst selten kommt es zum Ikterus. Die Patienten können über uncharakteristische Oberbauchbeschwerden, Leistungsverminderung und Müdigkeit klagen.
Die Serumtransaminasen sind leicht bis mittelgradig erhöht bei häufig normalem γGT-Befund (SYNOPSIS DER LEBERKRANKHEITEN, 1974). In einer Untersuchung von ORTMANS und EISENBERG wurden in 70 % der Fälle von chronisch-persistierender Hepatitis pathologische Transaminasenwerte bei normalen γGT-Werten gefunden (ORTMANS, EISENBERG, 1973).

Prognose

Die Prognose der chronisch-persistierenden Hepatitis ist in der Regel günstig (ASSEBURG, MANITZ, 1971). Es besteht eine gute Ausheilungstendenz, jedoch kann unvermittelt und ohne ersichtlichen Grund der Übergang in das Frühstadium einer chronisch-aggressiven Hepatitis erfolgen, obwohl bei engmaschigen morphologischen Kontrollen jahrelang keine Zeichen der Progredienz erkennbar waren (SELMAIR u. a., 1969). Nach einer Untersuchung an der I. Medizinischen Klinik in Kassel gelangten in 15 Jahren 21.7 % der Patienten zur Ausheilung, bei 72.8 % dauerte die chronisch-persistierende Hepatitis fort, und bei 5.5 % ging sie in die chronisch-aggressive Form über. Dennoch ist die Spätprognose der chronisch-persistierenden Hepatitis nicht so günstig, wie bisher angenommen wurde (WILDHIRT, ORTMANS, 1976).

3.1.2 Die chronisch-aggressive Hepatitis

Histologie

Hier findet man histologisch eine entzündliche Proliferation des Bindegewebes mit Übergreifen auf die an Periportalfelder grenzenden Läppchenbezirke, also auf das Parenchym, Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-Nekrosen), jedoch keine größeren Lebernekrosen und

intralobuläre Septen, womit die Architektur der Läppchen gestört erscheint (DE GROOTE u. a., 1968; SCHMID, 1971; THALER, 1973; VIDO u. a., 1969; VIDO u. WILDHIRT, 1969; WEPLER, 1971).

Klinik

Die chronisch-aggressive Hepatitis kann in vereinzelten Fällen anamnestisch und klinisch als akutes ikterisches Krankheitsbild erscheinen, während morphologisch bereits ein chronischer Prozeß nachgewiesen wird. Die Aktivität des Krankheitsprozesses variiert von mäßig bis stark, was in entsprechenden Einteilungskriterien Ausdruck findet (DE GROOTE u. a., 1968).
Die Einteilung in Stadien wird unten beschrieben.
Die chronisch-aggressive Form zeigt im Gegensatz zur chronisch-persistierenden häufig einen schlechteren Allgemeinzustand.
In beiden Stadien der chronisch-aggressiven Hepatitis ist eine erhöhte Aktivität der γGT und der Serumtransaminasen von mehr oder weniger starker Ausprägung nachweisbar, leicht erhöhte AP- und GLDH-Werte sowie geringe Syntheseleistungsstörungen der Leber können im Spätstadium vorliegen (ORTMANS, EISENBERG, 1973; SYNOPSIS DER LEBERKRANKHEITEN, 1974).

Prognose

In der obengenannten Untersuchung an der I. Medizinischen Klinik in Kassel kam es in 39.8 % von chronisch-aggressiver Hepatitis zum stationären Stadium unter dem Bild einer Residualfibrose. In anderen Fällen entwickelte sich jedoch aus einem Spätstadium einer chronisch-aggressiven Hepatitis das Frühstadium einer posthepatitischen Leberzirrhose. Die chronisch-aggressive Hepatitis erwies sich in 38 % als über Jahre hinaus aktiv und zeigt damit weniger Übergänge, als bisher vermutet wurde (WILDHIRT, ORTMANS, 1976).

3.1.3 Die chronisch-nekrotisierende Hepatitis

Diese Form ist durch die nur hier auftretenden größeren Nekroseherde gekennzeichnet. Histologisch und laparoskopisch sieht man die Kombination von chronischer Hepatitis und umschriebenen nekrotischen Prozessen, wobei die makroskopischen Befunde nicht immer histomorphologisch korrelieren (SELMAIR u. a., 1970).

Im Frühstadium nämlich ist die Leber makroskopisch chagriniert bis gewellt, die Leberfarbe ist frisch rot. Darüber hinaus sind aber umschriebene, leicht eingesun-

kene Narben oder Nekrosezonen mit verwaschener Läppchenzeichnung und typischen subkapsulären Gefäßerweiterungen zu sehen. In den Spätstadien findet man stärkere Veränderungen mit eingesunkenen Nekrosebezirken bzw. Kombinationsformen von Leberzirrhose und Narbenleber mit unregelmäßiger Höckerung der Leberoberfläche. Nicht selten bleibt aber auch eine Regenerat- und damit Höckerbildung aus, so daß die Leberoberfläche ganz oder nahezu glatt erscheint, obwohl mikroskopisch bereits eine fortgeschrittene chronisch-nekrotisierende Hepatitis besteht (SELMAIR u. a., 1970). Übergänge in postnekrotische Zirrhosebilder treten besonders gehäuft auf.

Histologie

Histologisch kann man zunächst einmal die charakteristischen Zeichen der chronisch-aggressiven Hepatitis nachweisen. Über die dabei typischen Piecemeal-Nekrosen hinaus finden sich jedoch auch Gruppennekrosen in unregelmäßiger Verteilung (SELMAIR u. a., 1970; THALER, 1973; WEPLER, 1971).

Klinik

Die chronisch-nekrotisierende Hepatitis ist in typischen Fällen durch akute Schübe gekennzeichnet. Man sieht Intervalle relativen subjektiven Wohlbefindens; sie

werden in unregelmäßigen, zumeist mehrmonatigen Abständen von nekrotischen Schüben unterbrochen, wobei eine eindeutige Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten auftritt. Charakteristika dieser Schübe sind Ikterus und Zeichen der Leberinsuffizienz bis zum Koma. Im Hinblick auf die Pathogenese ist lediglich die Bevorzugung von Frauen im geschlechtsreifen Alter auffällig, was an hormonelle Faktoren denken läßt (VIDO u. WILDHIRT, 1969; SELMAIR u. a., 1970).
Während eines Schubes zeigt die chronisch-nekrotisierende Hepatitis eine ausgeprägte Hyperbilirubinämie mit mittelgradig bis stark erhöhter Aktivität der Aminotransferasen, der AP, GLDH und γGT, die Gerinnungsenzyme und die CHE sinken ab. Im Intervall zwischen den einzelnen nekrotischen Schüben sind die Laboratoriumswerte oft nur wenig verändert bzw. fast normal (SCHMIDT, 1973; SELMAIR u. a., 1970; SYNOPSIS DER LEBERKRANKHEITEN, 1974).

Prognose

Die Prognose dieser Form der Erkrankung erweist sich als ausgesprochen schlecht (VIDO u. a., 1969); bei der chronisch-nekrotisierenden Hepatitis finden sich gehäuft Übergänge von einem Spätstadium zum

Frühstadium einer Leberzirrhose, und relativ viele Patienten sterben im Laufe weniger Jahre im Leberkoma (SELMAIR u. a., 1970; SIEBERT, 1976). In Fällen der Heilung einer chronisch-nekrotisierenden Hepatitis bildet sich eine Narbenleber (KALK, 1947).

3.2 Die Stadieneinteilung

Innerhalb der Formen lassen sich - mit Ausnahme der chronisch-persistierenden Hepatitis - jeweils ein Früh- und ein Spätstadium unterscheiden (VIDO u. a., 1969). Die chronisch-persistierende Hepatitis ist entsprechend dem Fehlen der Progredienz stets als Frühstadium einer chronischen Hepatitis zu betrachten. Die Definition des Frühstadiums chronischer Leberentzündungen ergibt sich aus dem Aktivitätsnachweis und dem Nachweis einer diffusen Fibrose der Leber (KALK, 1947). Sie ist in diesem Stadium nur wenig ausgeprägt, und es finden sich noch keine Zeichen des Parenchymumbaus. Beim Spätstadium handelt es sich um Fälle, die schon bei der Erstdiagnose außer den Zeichen einer aktiven Entzündung auch Zeichen einer ausgeprägten diffusen Fibrose mit teilweisem Parenchymumbau aufweisen, ohne daß aber der fertige pseudolobuläre Umbau der Leberzirrhose nachweisbar ist.

Die Bezeichnungen "Frühstadium" und "Spätstadium" beziehen sich sowohl auf morphologische wie auch biochemische Parameter (DE GROOTE, 1968).
Die Prognose des Frühstadiums der chronisch-aggressiven und der chronisch-nekrotisierenden Form ist wesentlich günstiger als die der Spätstadien.
Bei chronisch-aggressiver und chronisch-nekrotisierender Form ist der Übergang vom Früh- ins Spätstadium möglich, falls kein Stillstand eintritt.

3.3 Zirrhose

Von einer Zirrhose spricht man dann, wenn im Zuge der Zelluntergänge und Faserbildungen ein Umbau der Läppchenarchitektur, genauer eine Aufhebung der radiären Anordnung der Zellplatten und der Sinusoide eintritt (POPPER, 1966; WEPLER, 1971; WEPLER u. WILDHIRT, 1968). Die morphologische Definition der Zirrhose mit der Entstehung einer neuen Läppchenarchitektur,die mit einer Veränderung der Durchblutung untrennbar gekoppelt ist, wurde auf dem Fifth Pan-American Congress of Gastroenterology in La Habana 1956 festgehalten (FIFTH PAN-AMERICAN CONGRESS, 1956).
Eine Wiederherstellung der normalen Leberarchitektur ist nicht mehr möglich, eine Progredienz kann nachweisbar sein. Es gibt aber auch Fälle, in denen sie selbst in

ihrer voll entwickelten Form keine Störungen verursacht; so sind "geheilte Zirrhosen" möglich, wobei der Begriff "Heilung" im Sinne einer Defektheilung zu verstehen ist (ALTMANN, 1961; WILDHIRT, 1961). Die Leberzirrhose führt jedoch in vielen Fällen zum Tode; die Überlebensrate nach fünf Jahren wird von CREUTZFELD mit 8 % angegeben (CREUTZFELD u. BECK, 1966), nach einer Untersuchung an der I. Medizinischen Klinik in Kassel beträgt sie 26.3 % nach 15 Jahren in Fällen, in denen der Übergangszeitpunkt von chronischer Hepatitis in Leberzirrhose festgehalten wurde (ORTMANS u. WILDHIRT, 1975). Auch bei ihr lassen sich - aus didaktischen Gründen - zwei Stadien unterscheiden, wobei das Frühstadium in das Spätstadium übergehen kann.
Transaminasen, AP, γGT und GLDH sind bei der Zirrhose leicht bis mittelgradig erhöht, im Spätstadium sinkt die Aktivität der Gerinnungsenzyme ab, die Cholinesteraseaktivität bereits im Frühstadium (SYNOPSIS DER LEBERKRANKHEITEN, 1974).

3.4 Heilung

Zur Definition "Heilung" fordert man neben Normalisierung der Leberfunktion den morphologischen Nachweis der inaktiven Fibrose als Relikt der Erkrankung (VIDO u. a., 1969). Nach chronisch-nekrotisierender Hepatitis

resultiert eine Narbenleber, ein narbiges, nicht progredientes Endstadium. Die Narbenleber ist ein Ausheilungsstadium, das bei genügender Reserve an funktionstüchtigem Parenchym auch zur klinischen Heilung führt (WILDHIRT, 1961).

3.5 Zustände

Formen, Stadien und Ausgänge (Zirrhose, Heilung, Tod) werden in der Terminologie der mathematischen Statistik als Zustände bezeichnet.

Tab. 1 faßt noch einmal die obengenannten möglichen Übergänge von einem Zustand zu einem anderen zusammen:

TAB.1

AUSGANGSZUSTAND \ FOLGEZUSTAND	G	T	S	A	P	A1	A2	N1	N2	L1	L2
G	×										
T		×									
S			×								
A				×							
P	×		×	×	×	×					
A1	×		×	×		×	×				
A2	×		×	×			×			×	
N1	×	×	×	×				×	×		
N2	×	×	×	×					×	×	
L1	×	×	×	×						×	×
L2	×	×	×	×							×

G GEHEILT
T TOD
S PATIENT NICHT WIEDERGEKOMMEN
A ABBRUCH WEGEN ENDES DER UNTERSUCHUNGSPERIODE
P CHRONISCH-PERSISTIERENDE HEPATITIS
A1,2 CHRONISCH-AGGRESSIVE HEPATITIS
N1,2 CHRONISCH-NEKROTISIERENDE HEPATITIS
L1,2 LEBERZIRRHOSE
1 FRÜHSTADIUM
2 SPÄTSTADIUM

Ein Kreuz in der i-ten Zeile und j-ten Spalte bedeutet den möglichen Übergang von einem Ausgangszustand i in einen Folgezustand j. Da die Patienten etwa im Jahresabstand untersucht werden, gibt es als "Übergang" im weiteren Sinn auch das Verbleiben in einem Zustand. Bei einem MARKOFFschen Prozeß interessiert nun nicht nur die Übergangsmöglichkeit, sondern die Übergangswahrscheinlichkeit.

4. Statistische Untersuchungen über die Zustandsänderungen beim Krankengut aus der I. Medizinischen Klinik in Kassel

Wir untersuchten 494 Patienten über ein bis mehrere aufeinanderfolgende Jahre zwischen 1950 und 1973.
Zu Beginn der Untersuchung ergab sich folgende Verteilung:

154 Patienten gingen aus von P,
84 Patienten gingen aus von A1,
168 Patienten gingen aus von A2,
20 Patienten gingen aus von N1,und
68 Patienten gingen aus von N2.

494 Patienten insgesamt wurden also untersucht.

Im Verlauf der Untersuchung erkrankten

154 Patienten an P,
99 Patienten an A1,
189 Patienten an A2,
22 Patienten an N1,
74 Patienten an N2,
28 Patienten an L1,
49 Patienten an L2,
117 Patienten gelangten zur Ausheilung und
19 Patienten starben.

Hier beträgt die Summe mehr als 494, da ein Patient nicht nur in einem Zustand bleiben, sondern im Verlauf der Untersuchung auch in einen anderen übergehen, z. B. zur Ausheilung gelangen oder sterben kann.
Mittels des FORTRAN-IV-Programmes MARKOFF des Institutes für medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation der Universität Marburg wird ausgezählt, wieviele Patienten bei der jährlichen Kontrolluntersuchung von einem Zustand i in einen Zustand j übergegangen sind. Die relativen Häufigkeiten der Übergänge sind in der Matrix der Tab. 2 dargestellt. Die i-te Zeile entspricht dem i-ten Ausgangszustand , die j-te Spalte dem j-ten Folgezustand . Die Übergangshäufigkeiten sind in Prozenten ausgedrückt, derart, daß die Summe einer Zeile stets gleich 1oo ist. Somit ist die Prozentzahl in der i-ten Zeile und j-ten Spalte der prozentuale Anteil der Patien-

ten im i-ten Ausgangszustand, die im nächsten Jahr in den j-ten Folgezustand übergegangen sind. Dabei wird nicht berücksichtigt, wie lange sich die Patienten bereits im i-ten Ausgangszustand befunden haben.

Die zum Teil schon im Zusammenhang mit Tab. 1 erklärten Abkürzungen sind:

G	Geheilt
T	Tod
S	Patient nicht wiedergekommen; sein Schicksal ist nicht bekannt
A	Abbruch wegen Endes der Untersuchungsperiode (1973)
P	Chronisch-persistierende Hepatitis
A 1, A 2	Chronisch-aggressive Hepatitis, Stadium 1 bzw. 2
N 1, N 2	Chronisch-nekrotisierende Hepatitis, Stadium 1 bzw. 2
L 1, L 2	Leberzirrhose, Stadium 1 bzw. 2

Die postnekrotische Leberzirrhose (LN) kommt im vorliegenden Material nicht vor.

TAB.2

ANZAHL DER PATIENTEN = 494

	G	T	S	A	P	A1	A2	N1	N2	L1	L2
G	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
T	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
S	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
A	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
P	3.9	0.0	7.5	14.8	69.8	2.6	1.6	0.2	0.0	0.2	0.0
A1	11.3	0.5	3.1	23.1	0.0	47.3	6.9	0.5	0.0	1.6	1.1
A2	7.5	1.6	6.4	19.5	0.2	0.2	54.1	0.2	0.2	4.0	5.9
N1	19.5	0.7	14.6	2.4	0.0	4.9	0.0	41.5	12.2	2.4	2.4
N2	17.0	2.2	4.5	3.4	0.0	0.0	3.9	0.0	57.9	3.9	5.2
L1	6.8	2.3	11.4	25.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	34.1	20.5
L2	1.1	6.7	9.0	37.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	46.1

Die Übergänge G → G, T → T, S → S und A → A haben aus logischen Gründen eine Häufigkeit von 1oo Prozent, da es sich um absorbierende Zustände handelt, d. h. Zustände, aus denen ein Patient nicht (oder wenigstens im Rahmen der Untersuchung nicht) herauskommt, wenn er einmal hineingeraten ist. G = geheilt ist z. B. dann ein absorbierender Zustand, wenn der Patient bei Wiedererkrankung als neuer Fall geführt wird usw. Tab. 2 weist eine Reihe von Abweichungen von den möglichen Übergängen der Tab. 1 auf. Sprünge in einen übernächsten oder noch weiter liegenden Zustand sind aus dem etwa jährlichen Rhythmus der Untersuchung zu erklären: ein möglicher Folgezustand aus Tab. 1 muß unbemerkt dazwischen gelegen haben. In der Praxis muß man also mit derartigen Sprüngen rechnen. Schwieriger zu erklären sind dagegen die Rücksprünge.
Sie lassen sich erklären durch eine gewisse Fragwürdigkeit der gewonnenen Zylinder: bei den einzelnen Kontrollen können unterschiedliche Leberbezirke getroffen werden, die u. U. auch einmal andersartige histologische Befunde aufweisen können (SELMAIR, WILDHIRT, JUNGE, 1969).

5. Die MARKOFFsche Kette

5.1 Einleitung für den statistischen Teil

Die MARKOFFsche Kette ist ein spezieller stochastischer Prozeß. Ein stochastischer Prozeß ist eine Wahrscheinlichkeitsverteilung, die von dem Parameter Zeit abhängt.

Es kann sich dabei um stetige oder diskrete Wahrscheinlichkeitsverteilungen handeln, ebenso können sie stetig oder diskret von der Zeit abhängen. Stetige stochastische Prozesse sind EKG und EEG. Im vorliegenden Fall liegt ein diskreter Prozeß vor, in dem die Wahrscheinlichkeitsverteilung nur für eine endliche Anzahl von Zuständen definiert ist. Ebenso ist die Zeit diskret, da die Zustände nur im Jahresabstand bestimmt werden. Allgemein würde man dann sagen, daß zu den Zeiten t_o, t_1, t_2,.... untersucht wird. Bei der Behandlung des Verlaufs der chronischen Hepatitis als MARKOFFschem Prozeß wird die Arbeit von FEICHTINGER (FEICHTINGER, 1971) zugrunde gelegt.

Die MARKOFFsche Kette ist dadurch gekennzeichnet, daß die Wahrscheinlichkeit des Zustandes j zur Zeit t_{n+1} nur davon abhängt, in welchem Zustand i sich die Beobachtungseinheit zur Zeit t_n befunden hat. Das bedeutet, daß sich der Einfluß der Zustände zu den Zeiten t_{n-1}, t_{n-2}, ... im Zustand zur Zeit t_n subsummiert. Dies mag, wie das erste Beispiel zeigt, als Einschränkung empfunden werden, ist es aber nicht, wie weitere Beispiele zeigen.

Bezüglich der Zustände wird folgendermaßen unterschieden: transiente oder Übergangszustände sind Zustände,

in denen ein Patient nicht notwendig bleiben muß. Diesen stehen die absorbierenden Zustände gegenüber, aus denen ein Patient nicht wieder herauskommen kann. Der typische Fall ist der Tod, aber es sind im Rahmen einer Untersuchung auch andere absorbierende Zustände möglich. Eine besondere Rolle spielt der unechte absorbierende Zustand A = Ende der Untersuchung. Im Rahmen dieser Untersuchung sind G = Heilung und S = Patient nicht wiedergekommen absorbierende Zustände.

5.2 Beispiele MARKOFFscher Ketten

Beispiel 1:

Eine chronisch-persistierende Hepatitis (eine "P") werde mit einer Wahrscheinlichkeit $q > o$ im folgenden Jahr geheilt, mit einer Wahrscheinlichkeit p bleibe sie P, $p+q = 1$. Dann sind die Wahrscheinlichkeiten der Heilung im ersten, zweiten, dritten, ... n-ten, ... Jahr gleich

$$q,\ pq,\ p^2q,\ \ldots\ p^{n-1}q,\ \ldots$$

Allgemein kann man für Heilung im n-ten Jahr also

5.2.1 $f(n) = p^{n-1}q,\ n = 1,2,\ \ldots$

schreiben. Diese Verteilung heißt geometrische Verteilung. Die mittlere Wartezeit bis zur Heilung, bzw. allgemein bis zum Übergang in den anderen Zustand, ist

$$\mu = \frac{1}{q} ,$$

die Varianz

$$\sigma^2 = \frac{p}{q^2} .$$

Da die Heilung nur jeweils nach Ablauf eines Jahres festgestellt werden kann, im Prinzip also gleichmäßig über das verflossene Jahr erfolgt, setzt man

$$5.2.2 \quad \mu = \frac{1}{q} - \frac{1}{2} .$$

Ist beispielsweise die Heilungswahrscheinlichkeit $q = 0.5$, erhält man $\mu = 1.5$ Jahre mit einer Standardabweichung $\sigma = \sqrt{2}$. Da keine Normalverteilung vorliegt, ist die Interpretation der σ - Grenzen im üblichen Sinne nicht erlaubt.

Eine derartige geometrische Verteilung läßt sich in der Matrizenschreibweise (zur Matrizenrechnung vgl. etwa ZURMÜHL (ZURMÜHL, 1964) folgendermaßen darstellen: Man stellt eine Übergangsmatrix $\underline{A}$ auf, die folgende Form hat:

	G	P	Summe
G	1	o	1
P	q	p	1

In der mit P bezeichneten Zeile stehen die Wahrscheinlichkeiten q und p für den Übergang in den über der Spalte angegebenen Zustand. Der Übergang von G (geheilt) zu G ist beim vorliegenden Modell gleich 1, weil G als absorbierender Zustand aufgefaßt wird. Diese Übergangsmatrix multipliziert man nun mit einem Zustandsvektor $\underline{z}$, der die Wahrscheinlichkeiten für die Zustände G oder P angibt:

G	P	Summe
π_G	π_P	1

Zur Zeit t=o sind alle Patienten im Zustand P, denn nur diese werden betrachtet. Die Wahrscheinlichkeiten der Zustände zur Zeit t=1 sind

$$\underline{z}_o\underline{A} = (o \quad 1) \begin{pmatrix} 1 & o \\ q & p \end{pmatrix} = (q \quad p) = \underline{z}_1$$

Nach t=2 Jahren ergibt sich

$$\underline{z}_1\underline{A} = (q \quad p) \begin{pmatrix} 1 & o \\ q & p \end{pmatrix} = (q+pq \quad p^2) = \underline{z}_2$$

q+pq ist ersichtlich die Wahrscheinlichkeit, nach einem oder zwei Jahren geheilt zu sein. Es folgt für t=3

$$\underline{z}_2\underline{A} = (q+pq \quad p^2) \begin{pmatrix} 1 & o \\ q & p \end{pmatrix} = (q+pq+p^2q \quad p^3) = \underline{z}_3$$

usw.

Die erste Komponente von $\underline{z}_n$ liefert also die Verteilungsfunktion F(n) von n der Wartezeit bis zur Heilung:

5.2.3 $$F(n) = \sum_{x=1}^{n} f(x)$$

Besonders interessant ist, daß

$$\underline{z}_1\underline{A} = \underline{z}_o\underline{A}^2$$

$$\underline{z}_2\underline{A} = \underline{z}_o\underline{A}^3 \qquad \text{usw.}$$

ist. Man berechnet daher oft auch die sukzessiven Potenzen von $\underline{A}$: $\underline{A}^2$, $\underline{A}^3$, $\underline{A}^4$, ... So ergibt sich

$$\underline{A}^2 = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ q & p \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ q & p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ q+pq & p^2 \end{pmatrix}$$

$$\underline{A}^3 = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ q+pq & p^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ q & p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ q+pq+p^2q & p^3 \end{pmatrix} \text{ usw.}$$

Man erkennt leicht, daß für $n \to \infty$

$$\underline{A}^n \to \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$$

strebt, d. h. asymptotisch wird Heilung erzielt. $n \to \infty$ ist natürlich hypothetisch, da der Patient irgendwann sterben muß. Außerdem bleibt unberücksichtigt, daß sich die Heilungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer ändern kann. Dies ist ein Mangel des vorliegenden Modelles, den man aber leicht beseitigen kann; hier sollte nur gezeigt werden, wie man formal die Verlaufswahrscheinlichkeiten darstellen kann.

Im Gegensatz zu $f(n) = p^{n-1}q$ (5.2.1) gibt die erste Komponente von $\underline{z}_n$ an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß der Patient sich nach t=n Jahren im Zustand G=geheilt befindet, gleichgültig, wann er diesen Zustand erreicht hat.

Zu Verallgemeinerungen gelangt man, wenn man mehr als zwei Zustände zuläßt und/oder die Übergangswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit von der Verweildauer in den Zuständen betrachtet. Dies sei anhand der beiden folgenden Beispiele erklärt:

Beispiel 2:

Zunächst sei der Fall von mehr als zwei Zuständen betrachtet. Beispiel ist die Leberzirrhose (LC) mit den möglichen Ausgängen geheilt (G) und Tod (T). Die Übergangsmatrix $\underline{A}$ ist

	G	T	LC	Summe
G	1	o	o	1
T	o	1	o	1
LC	q_G	q_T	p	1

Für den Zustandsvektor $\underline{z}$ gilt:

G	T	LC	Summe
π_G	π_T	π_{LC}	1

Man beginnt mit $\underline{z}_o = (o\ o\ 1)$, d. h. Patienten mit LC zu Beginn der Untersuchung. Es ergibt sich:

$$t=1 \quad (o \quad o \quad 1) \begin{pmatrix} 1 & o & o \\ o & 1 & o \\ q_G & q_T & p \end{pmatrix}$$

$$= (q_G \quad q_T \quad p) = \underline{z}_1$$

$$t=2 \quad (q_G \quad q_T \quad p) \begin{pmatrix} 1 & o & o \\ o & 1 & o \\ q_G & q_T & p \end{pmatrix}$$

$$= (q_G+pq_G \quad q_T+pq_T \quad p^2) = \underline{z}_2$$

$$t = 3 \quad (q_G+pq_G \quad q_T+pq_T \quad p^2) \begin{pmatrix} 1 & o & o \\ o & 1 & o \\ q_G & q_T & p \end{pmatrix}$$

$$= (q_G+pq_G+p^2q_G \quad q_T+pq_T+p^2q_T \quad p^3) = \underline{z}_3$$

usw.

Wegen

$$1 + p + p^2 + ... + p^{n-1} = (1 - p^n) / (1 - p)$$

ergibt sich allgemein für t=n

$$\pi_G = q_G \ (1 - p^n) / (1 - p)$$

$$\pi_T = q_T \ (1 - p^n) / (1 - p)$$

$$\pi_{LC} = p^n$$

Unter der Voraussetzung von der Krankheitsdauer unabhängiger q_G und q_T ist für alle n

$$\pi_G/\pi_T = q_G / q_T \ ,$$

d. h. π_G / π_T bestimmt sich allein aus dem Verhältnis der geheilten zu den tödlichen Fällen nach dem ersten Jahr.

Beispiel 3:

Berücksichtigt man die Dauer der Erkrankung, gelangt man zu einer anderen Übergangsmatrix. Es sei angenommen, daß P vorliegt mit den absorbierenden Zuständen G = geheilt und A = Abbruch der Studie nach zwei Jahren. Die Übergangsmatrix A ist jetzt

	G	A	P_o	P_1	P_2	Summe
G	1	o	o	o	o	1
A	o	1	o	o	o	1
P_o	$q_{G,o}$	o	o	$p_{o,1}$	o	1
P_1	$q_{G,1}$	o	o	o	$p_{1,2}$	1
P_2	o	1	o	o	o	1

Der Zustandsvektor z ist

G	A	P_o	P_1	P_2	Summe
π_G	π_A	π_{Po}	π_{P1}	π_{P2}	1

Dabei ist P_o = P zu Beginn, P_1 = P nach erstem Jahr usw.

Es ergibt sich:

$$t=1 \qquad (o \;\; o \;\; 1 \;\; o \;\; o) \begin{pmatrix} 1 & o & o & o & o \\ o & 1 & o & o & o \\ q_{G,o} & o & o & p_{o,1} & o \\ q_{G,1} & o & o & o & p_{1,2} \\ o & 1 & o & o & o \end{pmatrix}$$

$$= \underline{z}_o \underline{A}$$

$$= (q_{G,o} \;\; o \;\; o \;\; p_{o,1} \;\; o) = \underline{z}_1$$

$$t=2 \qquad \underline{z}_1 \underline{A} = (q_{G,o}+p_{o,1} \;\; q_{G,1} \;\; o \qquad o \;\; o \;\; p_{o,1}p_{1,2}) = \underline{z}_2$$

$$t=3 \qquad \underline{z}_2 \underline{A} = (q_{G,o}+p_{o,1} \;\; q_{G,1} \;\; p_{o,1} \;\; p_{1,2} \;\; o \;\; o \;\; o \qquad)$$

Wie man sieht, erfolgt bei fortdauernder P der Übergang automatisch von P_o zu P_1 und von P_1 zu P_2 .
Die Dauer der P wird also durch Aufteilung in zeitabhängige Zustände berücksichtigt. Diese Möglichkeit beseitigt den möglichen Einwand, daß eine MARKOFFsche

Kette die Vergangenheit nur ungenügend berücksichtige, indem sie den Übergang zu einem Zustand zur Zeit t+1 nur von demjenigen zur Zeit t abhängig macht. Das hier für zwei Beobachtungsjahre aufgestellte Modell läßt sich auf n Jahre verallgemeinern. Symbolisch schreibt man $\underline{A}$ in der Form

$$\underline{A} = \left(\begin{array}{c|c} \underline{I} & \underline{O} \\ \hline \underline{Q} & \underline{P} \end{array}\right)$$

$\underline{I}$ ist die Einheitsmatrix, $\underline{O}$ eine Nullmatrix, $\underline{P}$ und $\underline{Q}$ die Übergangsmatrizen in die transienten bzw. absorbierenden Zustände. $\underline{P}$ ist eine Superdiagonalmatrix. Diese Form der Matrix $\underline{A}$ heißt kanonische Form nach KEMENY und SNELL (FEICHTINGER, 1971). Eine weitere Verallgemeinerung erhält man, wenn man mehr als eine Diagnose annimmt; dann setzt sich $\underline{P}$ aus mehreren Superdiagonalmatrizen zusammen.

6. Ein Zahlenspiel : Verlauf von 84 Fällen von Leberzirrhose

Ein Beispiel für den allgemeinen Fall von Beispiel 3 ist der Verlauf von 84 Fällen von Leberzirrhose, die bis maximal fünf Jahre beobachtet wurden.
In Tab. 3 sind die absoluten Häufigkeiten der Zustände

zu den Zeiten t=1, 2, ... 4 Jahre angegeben (ORTMANS u. WILDHIRT, 1975).

In Tab. 4 finden sich die zugehörigen Wahrscheinlichkeiten. Die Übergangswahrscheinlichkeiten werden durch die relativen Häufigkeiten geschätzt (Tab.5).

Die Matrix $\underline{A}$ ist

$$\begin{pmatrix}
1 & o & o & o & o & o & o & o \\
o & 1 & o & o & o & o & o & o \\
o & o & 1 & o & o & o & o & o \\
.o833 & .3333 & o & o & .5833 & o & o & o \\
.3636 & .1818 & o & o & o & .4545 & o & o \\
.3636 & .2273 & o & o & o & o & .4o91 & o \\
.5455 & .2727 & o & o & o & o & o & .1818 \\
o & o & 1 & o & o & o & o & o
\end{pmatrix}$$

Die Null vor dem Dezimalpunkt wird aus Platzgründen weggelassen. Der Zustandsvektor $\underline{z}$ hat die Form

G	T	A	LC_o	LC_1	LC_2	LC_3	LC_4	Summe
π_G	π_T	π_A	$\pi_{LC,o}$	$\pi_{LC,1}$	$\pi_{LC,2}$	$\pi_{LC,3}$	$\pi_{LC,4}$	1

Mit $\underline{z}_o$ = (o o o 1 o o o o) ergibt sich

t=1 $\underline{z}_1$ = (.o833 .3333 o o .5833 o o o)

t=2 $\underline{z}_2$ = (.2954 .4393 o o o .2651 o o)

t=3 $\underline{z}_3$ = (.3918 .4996 o o o o .1o85 o)

t=4 $\underline{z}_4$ = (.451o .5292 o o o o o .o197)

t=5 $\underline{z}_5$ = (.451o .5292 .o197 o o o o o)

Die Schätzwerte der Übergangswahrscheinlichkeiten sind wegen der geringen Fallzahlen entsprechend ungenau, so daß das Ergebnis nicht über die Feststellung hinaus interpretiert werden sollte, daß sich die Wahrscheinlichkeiten von Heilung und Tod ungefähr die Waage halten.

Tab. 3

t	G	T	LC	Summe
1	2	8	14	24
2	8	4	1o	22
3	8	5	9	22
4	6	3	2	11

Tab. 4

t	G	T	LC	Summe
1	$q_{G,o}$	$q_{T,o}$	$p_{o,1}$	1
2	$p_{o,1}q_{G,1}$	$p_{o,1}q_{T,1}$	$p_{o,1}p_{1,2}$	$p_{o,1}$
3	$p_{o,1}p_{1,2}q_{G,2}$	$p_{o,1}p_{1,2}q_{T,2}$	$p_{o,1}p_{1,2}p_{2,3}$	$p_{o,1}p_{1,2}$
4	$p_{o,1}p_{1,2}p_{2,3}q_{G,3}$	$p_{o,1}p_{1,2}p_{2,3}q_{T,3}$	$p_{o,1}p_{1,2}p_{2,3}p_{3,4}$	$p_{o,1}p_{1,2}p_{2,3}$

Tab. 5

t	G	T	LC	Summe
1	o.o833	o.3333	o.5833	o.9999
2	o.3636	o.1818	o.4545	o.9999
3	o.3636	o.2273	o.4o91	1.oooo
4	o.5455	o.2727	o.1818	1.oooo

7. Anpassung einer MARKOFFschen Kette an das vorliegende Krankengut

Nach den eher theoretischen Erörterungen der Abschnitte 4 bis 6 soll nun die Frage geprüft werden, ob das vorliegende Material durch eine MARKOFFsche Kette zu beschreiben ist. Dabei sollen bereinigte Übergangshäufigkeiten aus Tab. 2 als Übergangswahrscheinlichkeiten verwendet werden. Im Gegensatz zu den Beispielen der Abschnitte 5 und 6 wird als Zustandsvektor $\underline{z}_o$ nicht ein Vektor gewählt, der für eine einzelne Diagnose die Wahrscheinlichkeit eins enthält. Vielmehr enthalten die Komponenten 5 bis 11 die beobachteten relativen Häufigkeiten der Zustände (Diagnosen) P bis L 2 zu Beginn der Untersuchung ; dieser Vektor sei mit $\hat{\underline{z}}_o$ bezeichnet.
Mit $\underline{z}_o = \hat{\underline{z}}_o$ ergibt sich dann nach einem weiteren Jahr der Zustandsvektor $\underline{z}_1 = \underline{z}_o\underline{A} = \hat{\underline{z}}_o\underline{A}$, nach zwei Jahren $\underline{z}_2 = \underline{z}_1\underline{A}$ usw. Die erwarteten Vektoren $\underline{z}_n$ werden dann beobachteten Vektoren $\hat{\underline{z}}_n$ gegenübergestellt, die wie folgt definiert sind: die Komponenten von $\hat{\underline{z}}_n$ enthalten die relativen Häufigkeiten der einzelnen Zustände, wie sie im Gesamtmaterial festgestellt wurden.

Die Güte der Approximation des Krankengutes durch eine MARKOFFsche Kette bestimmt sich dann durch Vergleich von $\underline{z}_n$ mit dem jeweiligen $\hat{\underline{z}}_n$.
Verwendet wird das Modell von Beispiel 2 aus Abschnitt 5, da der relativ kleine Umfang des Materiales keine Schätzung von verweildauerabhängigen Übergangswahrscheinlichkeiten im Sinne von Beispiel 3 möglich macht.
Ein weiterer Grund ist der, daß man bei den wenigsten Patienten feststellen kann, wie lange sie sich bei Aufnahme schon in dem vorliegenden Zustand befunden haben.

Tab. 6 stellt die Übergangswahrscheinlichkeiten für die nurmehr 420 Patienten dar, bei denen keine "unerlaubten" Rücksprünge aufgetreten sind.

In Tab. 7 sind die beobachteten Vektoren $\hat{\underline{z}}_n$ den erwarteten Vektoren $\underline{z}_n$ gegenübergestellt.
Die Häufigkeiten bzw. Wahrscheinlichkeiten werden zur besseren Lesbarkeit in Prozenten dargestellt.
Für t=o sind beide Zahlenreihen identisch. Maximal wurden Patienten bis 13 Jahre beobachtet. Daher sind die Komponenten 5 bis 11 von $\hat{\underline{z}}_n$ für $n \geq 13$ allesamt

gleich null.

In $\underline{z}_n$ für n=14 bis n=18 verschwindet die entsprechende Komponente zwar nicht, ist aber nur noch ein Bruchteil eines Prozentes.

Da die Patienten zu verschiedenen Zeiten aufgenommen wurden, die Studie aber für alle 1973 abgeschlossen wurde, gehen bereits nach einem Jahr Patienten in den unechten absorbierenden Zustand A über und zwar etwas weniger als erwartet; die anfänglichen Unterschiede gleichen sich aber bald aus. Im übrigen ist bis auf anfängliche geringere Differenzen bei S die Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Erwartung sehr gut, sofern man absolute, nicht relative Abweichungen betrachtet. Bei den selteneren Formen (N 1 - L 2) sind die aus den relativen Übergangshäufigkeiten geschätzten Übergangswahrscheinlichkeiten mit einem entsprechend großen Fehler behaftet, der sich relativ stark auswirken müßte, wenn nicht die Formen so selten wären, daß sich der Einfluß möglicher Abweichungen auf die absolute Genauigkeit wenig auswirkt. Tatsächlich ist bei t=1o der relative

Unterschied zwischen beobachteter und erwarteter L 2 (o.2 gegenüber o.1 Prozent) mit 1oo Prozent relativ groß , absolut aber mit o.1 Prozent sehr klein.

Eine vorsichtige Verlaufsprädikation beim Einzelfall sollte man daher - wenn überhaupt - nur bei P, A 1 und A 2 vornehmen. Sie ist klinisch aber nicht sehr sinnvoll, da es wenig sinnvoll erscheint, Wahrscheinlichkeiten dafür anzugeben, daß der Patient zur Zeit t verschollen sein wird (S) oder in den unechten absorbierenden Zustand A übergegangen sein wird.

Mittels des Programmes MARKOFF kann ein Zustand eliminiert werden bei gleichzeitigem Bezug der Wahrscheinlichkeiten auf die Summe der restlichen Zustände, es erscheint aber wenig sinnvoll, mehr als den Zustand A zu eliminieren, da bei S nicht vorauszusagen ist, wie häufig die Patienten wegen Heilung oder Tod nicht wiedergekommen sind (Tab. 8 bis 10).

Bei P wird der Patient in der überwiegenden Mehrheit der Fälle geheilt oder kommt nicht wieder. Todesfälle und Übergänge zu L 1 oder L 2 sind selten.

Anders sind die Verhältnisse bei A 1 und A 2, wo die Patienten mit praktisch den gleichen Wahrscheinlichkeiten nicht wiederkommen. Leberzirrhosen sind bei A 2 erwartungsgemäß häufiger, ebenso die Todesfälle.

TAB.6

ANZAHL DER PATIENTEN = 420

	G	T	S	A	P	A1	A2	N1	N2	L1	L2
G	100.0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
T	[illegible]	100.0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
S	[illegible]	[illegible]	100.0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
A	[illegible]	[illegible]	[illegible]	100.0	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
P	4.1	[illegible]	7.7	14.4	73.7	2.6	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
A1	12.6	[illegible]	9.4	25.1	[illegible]	45.5	5.7	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
A2	9.6	[illegible]	[illegible]	22.7	[illegible]	[illegible]	56.8	[illegible]	[illegible]	4.6	[illegible]
N1	23.3	[illegible]	16.7	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	46.7	[illegible]	[illegible]	[illegible]
N2	22.6	2.9	5.9	4.4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	56.5	5.1	[illegible]
L1	2.9	2.9	[illegible]	22.9	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	37.1	25.0
L2	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	61.1

TAB.7

	T	S	A	P	A1	A2	N1	N2	L1	L2
	0.0	0.0	0.0	34.3	17.1	32.1	3.8	12.6	0.0	0.0
	0.0	0.0	0.0	34.3	17.1	32.1	3.8	12.6	0.0	0.0
1	8.8	7.7	7.4	9.8	26.9	11.0	22.1	2.1	8.8	2.9	0.0
	17.1	0.4	9.2	17.6	24.2	5.9	19.0	1.9	7.8	2.1	0.0
2	13.8	0.7	16.2	23.1	18.6	5.2	13.1	0.7	5.2	2.9	0.5
	16.1	0.7	13.4	25.8	17.1	4.8	11.1	0.8	4.8	2.1	0.4
3	19.8	0.7	20.2	32.4	12.1	2.9	7.1	0.2	2.1	1.9	0.5
	19.6	0.8	16.8	36.1	12.1	2.7	6.5	0.4	2.9	1.5	0.7
4	21.7	1.0	21.0	42.1	7.8	1.2	2.4	0.2	1.4	0.7	0.5
	21.8	1.0	18.7	41.0	6.6	1.6	3.8	0.2	1.7	1.0	0.7
5	22.4	1.2	22.1	46.1	5.0	0.5	1.0	0.0	1.2	0.0	0.7
	23.2	1.1	20.0	44.2	6.0	1.0	2.2	0.1	1.0	0.6	0.6
6	23.5	1.2	22.4	48.1	4.2	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.5
	24.	1.1	20.8	46.3	4.6	0.6	1.3	0.0	0.6	0.4	0.6
7	24.0	1.2	22.4	49.3	2.9	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.2
	24.5	1.1	21.4	47.7	3.7	0.4	0.8	0.0	0.4	0.2	0.4
8	24.7	1.2	22.4	49.5	1.7	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.2
	24.8	1.2	21.5	48.7	2.1	0.3	0.4	0.0	0.2	0.1	0.3
9	24.9	1.2	22.4	49.5	1.4	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.2
	25.1	1.2	22.1	49.3	1.5	0.2	0.3	0.0	0.1	0.1	0.2
10	25.2	1.2	22.4	50.2	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
	25.2	1.2	22.2	49.8	1.1	0.1	0.2	0.0	0.1	0.1	0.1
11	25.2	1.2	22.4	50.2	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
	25.3	1.2	22.4	50.1	0.8	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1
12	25.2	1.2	22.5	50.5	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
	25.3	1.2	22.4	50.3	0.5	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1
13	25.2	1.2	22.5	50.5	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
	25.4	1.2	22.5	50.4	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
14	25.5	1.2	22.6	50.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25.4	1.2	22.5	50.5	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	25.5	1.2	22.6	50.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25.4	1.2	22.6	50.6	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
16	25.5	1.2	22.6	50.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25.4	1.2	22.6	50.6	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
17	25.5	1.2	22.6	50.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25.5	1.2	22.6	50.6	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
18	25.5	1.2	22.6	50.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25.5	1.2	22.6	50.7	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
19	25.5	1.2	22.6	50.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25.5	1.2	22.6	50.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

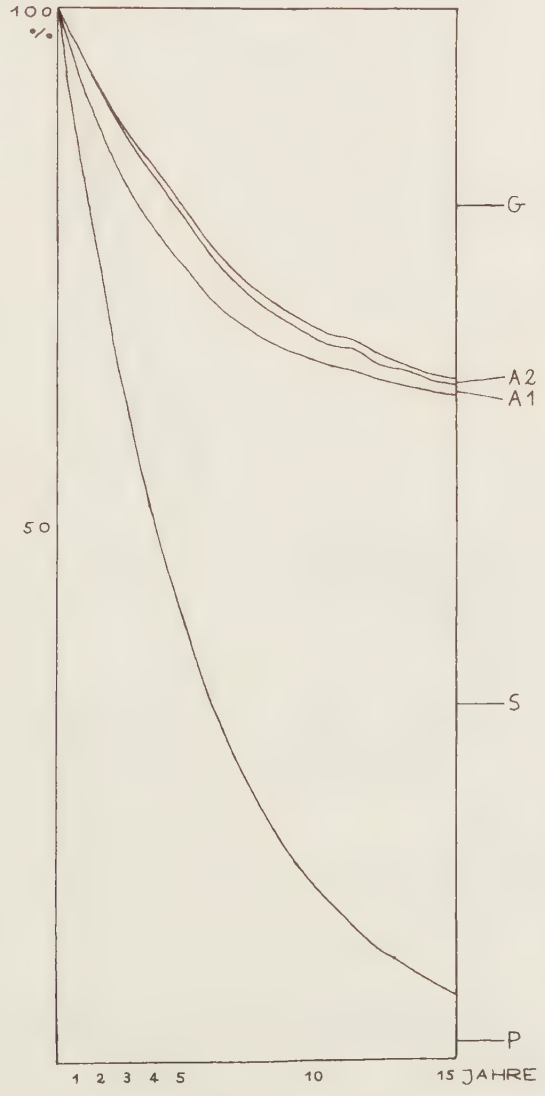
T: BERECHNET E: ERWARTET

TAB.8

	G	T	S	A	P	A1	A2	N1	N2	L1	L2
0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	4.8	0.0	9.1	0.0	83.0	3.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	9.3	0.0	17.0	0.0	68.9	4.5	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
3	13.4	0.0	23.9	0.0	57.2	5.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
4	17.0	0.0	29.8	0.0	47.5	4.9	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
5	20.2	0.0	34.8	0.0	39.4	4.6	0.9	0.0	0.0	0.1	0.0
6	23.0	0.0	39.1	0.0	32.7	4.1	1.0	0.0	0.0	0.1	0.0
7	25.3	0.0	42.7	0.0	27.2	3.6	1.1	0.0	0.0	0.1	0.1
8	27.4	0.0	45.7	0.0	22.6	3.1	1.0	0.0	0.0	0.1	0.1
9	29.1	0.0	48.3	0.0	18.7	2.6	1.0	0.0	0.0	0.1	0.1
10	30.6	0.0	50.5	0.0	15.5	2.2	0.9	0.0	0.0	0.1	0.2
11	31.8	0.0	52.3	0.0	12.9	1.9	0.8	0.0	0.0	0.1	0.2
12	32.8	0.0	53.8	0.0	10.7	1.6	0.8	0.0	0.0	0.1	0.2
13	33.7	0.0	55.0	0.0	8.9	1.3	0.7	0.0	0.0	0.1	0.3
14	34.4	0.0	56.1	0.0	7.4	1.1	0.6	0.0	0.0	0.1	0.3
15	35.0	0.0	57.0	0.0	6.1	0.9	0.5	0.0	0.0	0.1	0.3
16	35.5	0.0	57.7	0.0	5.1	0.8	0.4	0.0	0.0	0.1	0.3
17	36.0	0.1	58.3	0.0	4.2	0.6	0.4	0.0	0.0	0.1	0.4
18	36.3	0.1	58.8	0.0	3.5	0.5	0.3	0.0	0.0	0.1	0.4
19	36.6	0.1	59.3	0.0	2.9	0.4	0.3	0.0	0.0	0.0	0.4

VERLAUFSPRÄDIKATION FÜR P

ABB. 1

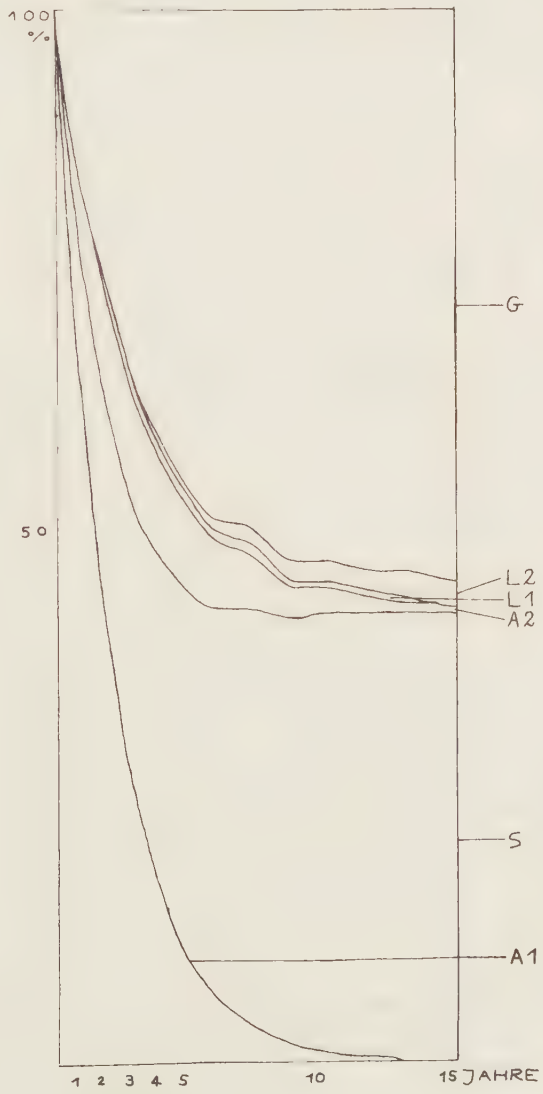


TAB.9

	C	T	S	A	E	A1	A2	V1	V2	L1	L2
0	[illegible]	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	16.6	0.0	12.7	0.0	0.0	62.7	7.6	0.0	0.0	0.0	0.0
2	28.4	0.0	21.5	0.0	0.0	38.3	10.3	0.0	0.0	0.5	0.0
3	35.3	0.0	27.6	0.0	0.0	24.7	10.5	0.0	0.0	0.9	0.1
4	41.6	0.1	31.9	0.0	0.0	15.5	9.5	0.0	0.0	1.1	0.4
5	45.4	0.1	35.0	0.0	0.0	9.7	9.1	0.0	0.0	1.1	0.7
6	47.9	0.1	37.2	0.0	0.0	6.1	6.6	0.0	0.0	1.1	1.0
7	49.3	0.2	38.4	0.0	0.0	3.8	5.3	0.0	0.0	0.9	1.4
8	51.0	0.2	39.9	0.0	0.0	2.4	4.1	0.0	0.0	0.8	1.5
9	51.9	0.2	40.7	0.0	0.0	1.5	3.2	0.0	0.0	0.7	1.9
10	52.5	0.3	41.3	0.0	0.0	1.0	2.4	0.0	0.0	0.5	2.0
11	53.1	0.3	41.8	0.0	0.0	0.6	1.8	0.0	0.0	0.4	2.1
12	53.3	0.3	42.1	0.0	0.0	0.4	1.4	0.0	0.0	0.3	2.2
13	53.5	0.3	42.3	0.0	0.0	0.2	1.0	0.0	0.0	0.2	2.3
14	53.7	0.3	42.5	0.0	0.0	0.1	0.8	0.0	0.0	0.2	2.4
15	53.8	0.3	42.6	0.0	0.0	0.1	0.6	0.0	0.0	0.1	2.4
16	53.9	0.4	42.7	0.0	0.0	0.1	0.4	0.0	0.0	0.1	2.5
17	54.0	0.4	42.7	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.1	2.5
18	54.0	0.4	42.8	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.1	2.5
19	54.0	0.4	42.8	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	2.5

VERLAUFSPRÄDIKATION FÜR A1

ABB.2

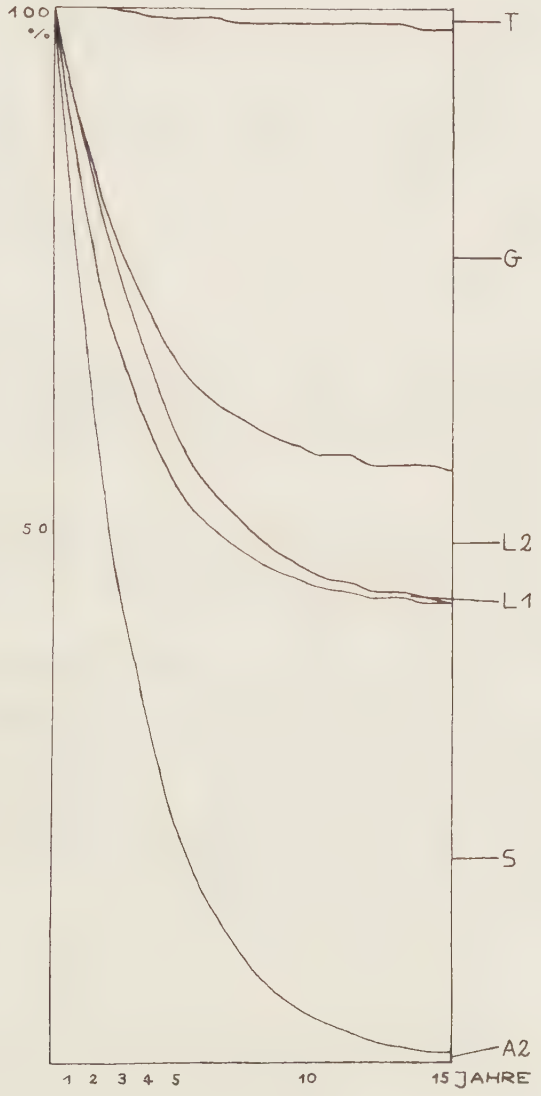


TAB.10

	G	T	S	A	P	A1	A2	N1	N2	L1	L2
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	11.1	0.0	10.3	0.0	0.0	0.0	72.6	0.0	0.0	6.0	0.0
3	19.4	0.2	18.5	0.0	0.0	0.0	52.7	0.0	0.0	7.4	1.7
4	25.6	0.5	24.9	0.0	0.0	0.0	38.3	0.0	0.0	7.0	3.7
5	30.1	0.8	29.5	0.0	0.0	0.0	27.9	0.0	0.0	5.9	5.7
6	33.4	1.1	33.2	0.0	0.0	0.0	20.2	0.0	0.0	4.7	7.4
7	35.9	1.2	35.8	0.0	0.0	0.0	14.7	0.0	0.0	3.7	9.7
	37.8	1.4	37.8	0.0	0.0	0.0	10.7	0.0	0.0	2.8	9.7
	39.3	1.5	39.3	0.0	0.0	0.0	7.7	0.0	0.0	2.1	10.5
	40.5	1.6	40.3	0.0	0.0	0.0	5.6	0.0	0.0	1.5	11.1
1	41.6	1.6	41.1	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0	0.0	1.1	11.5
11	41.1	1.7	41.6	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.8	11.8
1	41.4	1.7	42.1	0.0	0.0	0.0	2.2	0.0	0.0	0.6	12.1
1	41.7	1.7	42.3	0.0	0.0	0.0	1.6	0.0	0.0	0.4	12.2
14	41.9	1.8	42.5	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.3	12.3
15	42.0	1.8	42.7	0.0	0.0	0.0	0.8	0.0	0.0	0.2	12.4
16	42.1	1.8	42.8	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.2	12.5
17	42.2	1.8	42.9	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.1	12.5
1	42.3	1.8	43.0	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0	0.1	12.5
1	42.3	1.8	43.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.1	12.5

VERLAUFSPRÄDIKATION FÜR A2

ABB.3



8. Die mittlere Verweildauer in einem Zustand

Die geometrische Verteilung (5.2.1) erlaubt die Angabe der mittleren Verweildauer in einem transienten Zustand. Wir wollen dabei nicht nur den absorbierenden Zustand A (Abbruch der Untersuchung) sondern auch S (Patient nicht wiedergekommen) weglassen. Die Übergangswahrscheinlichkeiten ergeben sich aus Tab. 11. L 2 wird wegen zu geringer Fallzahl weggelassen.

q ist die Wahrscheinlichkeit, daß sich der Zustand ändert, d. h. die Form der ersten Spalte entweder in eine andere übergeht oder der Patient geheilt wird oder stirbt.

μ ist die mittlere Verweildauer nach Formel (5.2.2). Es zeigt sich, daß P deutlich am längsten bestehen bleibt (SIEBERT, 1976).

Nach der schon im klinischen Teil erwähnten Untersuchung an der I. Medizinischen Klinik in Kassel dauerte die chronisch-persistierende Hepatitis nach 10 Jahren bei 72.8 % der Patienten fort, die chronisch-aggressive bei 38 % und die chronisch-nekrotisierende Form bei 23 % (WILDHIRT, ORTMANS, 1976).

Tab. 11

Form	Form bleibt	Andere Form	G	T	q	μ (Jahre)
P	o.91	o.o4	o.o5	-	o.o9	1o.6
A1	o.72	o.o9	o.19	-	o.28	3.1
A2	o.81	o.o7	o.12	-	o.19	4.8
N1	o.58	o.13	o.29	-	o.42	1.9
N2	o.67	o.o5	o.25	o.o3	o.32	2.6
L1	o.59	o.31	o.o5	o.o5	o.41	1.9

9. Zusammenfassung

Die parametrische Darstellung epidemiologischer Daten ist in den letzten Jahren häufiger versucht worden. Bei der MARKOFFschen Kette erfolgt diese Darstellung durch die Übergangsmatrix $\underline{A}$.
Wie die Beispiele gezeigt haben, ist diese anschaulich und erlaubt durch Matrizenoperationen einfache Schlußfolgerungen. An einem Material von 494 bzw. 42o chronischen Hepatitiden bzw. Leberzirrhosen konnte gezeigt werden, daß sich die relativen Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen in den Beobachtungsjahren gut durch eine MARKOFFsche Kette approximieren lassen. Dies führt im Einzelfall zu einer Verlaufsprädikation, doch ist das vorliegende Material wegen Ausfällen von Patienten, deren Schicksal ungewiß ist, noch nicht geeignet, eine solche vorzunehmen, wenn dies auch à titre d'exemple bei drei Diagnosen (P, A 1 und A 2) versucht worden ist.
Es böte sich an, Patienten, die an einer chronischen Hepatitis leiden, zentral zu erfassen und ihr weiteres Schicksal lückenlos zu verfolgen. Nach Sammlung eines größeren Materiales wäre es dann möglich, im Einzelfall eine sinnvolle Verlaufsprädikation vorzunehmen.

Vielversprechend, wenn auch im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich, ist die Betrachtung der Übergangswahrscheinlichkeiten als Funktionen von Einflußgrößen wie GOT, GPT, AP u. a. Versuche dieser Art sind noch im Anfangsstadium begriffen.

10. Literatur

1. H.-W. ALTMANN:
GRUNDLAGEN DER LEBERPATHOLOGIE
in: Leberkrankheiten (Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung 1) Ltg.: Heinz Kalk (Hrsg. von W. Boecker) Stuttgart, Thieme 1961

2. U. ASSEBURG, G. MANITZ:
VERLAUFSBEOBACHTUNGEN BEI CHRONISCHER HEPATITIS
Med. Welt 22 (1971), 1879

3. P. A. BERG:
IMMUNOLOGIE DER VIRUSHEPATITIS UND IHRER FOLGEZUSTÄNDE
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1976, 74

4. W. G. E. COOKSLEY, L. W. POWELL, S. P. MISTILIS, I. R. MACKAY, L. F. BARKER:
HEPATITIS B ANTIGEN AND ANTIBODY IN ACTIVE CHRONIC HEPATITIS AND OTHER LIVER DISEASES IN AUSTRALIA
American Journal of Digestive Diseases (New York), 20 (1975), 110

5. W. CREUTZFELDT u. K. BECK:
ERHEBUNGEN ÜBER ÄTIOLOGIE, PATHOGENESE, THERAPIEERFOLGE UND ÜBERLEBENSZEIT AN EINEM UNAUSGEWÄHLTEN

KRANKENGUT VON 560 PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 682

6. J. DE GROOTE, V. DESMET, P. GEDIGK, G. KORB, H. POPPER, H. POULSEN, P. J. SCHEUER, M. SCHMID, H. THALER, E. UEHLINGER u. W. WEPLER:
SYSTEMATIK DER CHRONISCHEN HEPATITIS
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 2101

7. G. FEICHTINGER:
STOCHASTISCHE MODELLE DEMOGRAPHISCHER PROZESSE
Reihe: Lecture Notes in Operations Research and Mathematical Systems, No. 44
Berlin, Heidelberg, New York 1971

8. FIFTH PAN-AMERICAN CONGRESS OF GASTROENTEROLOGY:
Report of the Board for Classification and Nomenclature of Cirrhosis of the Liver
Gastroenterology 31 (1956), 213

9. O. FODOR, N. PARAU, I. FODOR, D. RADU, O. ABRUDAN:
IMMUNE COMPLEXES IN CHRONIC HEPATITIS
Acta Hepato-Gastroenterol. 23 (1976), 172

10. E. GLEICHMANN, W. WEPLER, P. OTTO, H. DEICHER:
QUANTITATIVE IMMUNGLOBULIN-BESTIMMUNGEN IM SERUM BEI ENTZÜNDLICHEN LEBERKRANKHEITEN
III. Korrelationen zur Entzündungsreaktion im

histologischen Bild
Acta hep. splen. 17 (1970), 255

11. U. KABOTH, A. SCHOBER, H. J. ARNDT, I. VIDO, H. SELMAIR, E. GALLASCH, P. VERMA, R. THOMSSEN u. W. CREUTZFELDT:
AUSTRALIA (SH)-ANTIGEN-BEFUNDE BEI LEBERKRANKEN UND BLUTSPENDERN
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2157

12. H. KALK:
DIE CHRONISCHEN VERLAUFSFORMEN DER HEPATITIS EPIDEMICA IM HINBLICK AUF IHRE KLINISCHE SYMPTOMATOLOGIE
Dtsch. med. Wschr., 1947, 471

13. H. KALK:
DIE CHRONISCHEN VERLAUFSFORMEN DER HEPATITIS EPIDEMICA IN BEZIEHUNG ZU IHREN ANATOMISCHEN GRUNDLAGEN
Dtsch. med. Wschr., 1947, 308

14. H. KALK:
EINFÜHRUNG ZUR 1. BAD MERGENTHEIMER STOFFWECHSELTAGUNG
in: Leberkrankheiten (Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung 1) Ltg.: Heinz Kalk (Hrsg. von W. Boecker)
Stuttgart, Thieme 1961

15. K. H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, W. ARNOLD u.
T. H. HÜTTEROTH :
IMMUNOLOGISCHE ASPEKTE DER VIRUSHEPATITIS
Internist 18 (1977), 201

16. H. ORTMANS, K. EISENBERG :
DIE BEDEUTUNG DER GAMMA-GLUTAMYL-TRANSPEPTIDASE
FÜR DIE DIFFERENTIALDIAGNOSE CHRONISCH-AGGRESSIVER
UND CHRONISCH-PERSISTIERENDER HEPATITIDEN
Med. Klinik 68 (1973), 1105

17. H. ORTMANS u. E. WILDHIRT :
PROGNOSE DER LEBERZIRRHOSE
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 812

18. H. POPPER :
DIE CHRONISCHE HEPATITIS
Internist 7 (1966), 8

19. M. SCHMID :
EINTEILUNG UND KLINIK DER CHRONISCHEN HEPATITIS
Leber, Magen, Darm 1/2 (1971), 56

20. E. u. F. W. SCHMIDT :
FUNKTIONSDIAGNOSTIK VON LEBERERKRANKUNGEN
in : Klinische Gastroenterologie Band 2
(Hrsg.: v. L. Demling)
Stuttgart, Thieme 1973

21. K. SCHUMACHER :
IMMUNPATHOLOGISCHE PHÄNOMENE BEI CHRONISCHER HEPATITIS
Internist 11 (1970), 11

22. K. SCHUMACHER :
SEKUNDÄRE DEFEKTIMMUNOPATHIEN
Internist 18 (1977), 255

23. E. SEIFERT, H. DITTRICH, I. HÖLBEL :
ZUR PROGNOSE DER VIRUSHEPATITIS
Gastroenterologia 107 (1967), 294

24. H. SELMAIR, I. VIDO u. E. WILDHIRT :
ZUR PROGNOSE DER CHRONISCHEN HEPATITIS
II. Verlaufsdauer
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 2220

25. H. SELMAIR, I. VIDO, E. WILDHIRT u. H. ORTMANS :
DIE CHRONISCH-NEKROTISIERENDE HEPATITIS
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1397

26. H. SELMAIR, E. WILDHIRT, U. JUNGE :
NACHUNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE PROGNOSE DER VIRUS-HEPATITIS
Med. Klinik 64 (1969), 103

27. F. SIEBERT :
PRGONOSE DER CHRONISCHEN HEPATITIS
- Entwicklungsstadien, Verlaufsformen, Verlaufsdauer -
Inaugural-Dissertation, Marburg 1976

28. SYNOPSIS DER LEBERKRANKHEITEN :
Lehrbuch und Atlas zur Diagnostik
Hrsg.: v. H. Wallnöfer, E. Schmidt, F. W. Schmidt
Stuttgart, Thieme 1974

29. H. THALER :
SYSTEMATISCHE, MORPHOLOGISCHE UND KLINISCHE PROBLEME DER CHRONISCHEN HEPATITIS
Internist 14 (1973), 604

30. I. VIDO, H. SELMAIR, E. WILDHIRT u. H. ORTMANS :
ZUR PROGNOSE DER CHRONISCHEN HEPATITIS
I. Formen und Entwicklungsstadien
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 2215

31. I. VIDO u. E. WILDHIRT :
ZUR FRAGE DER POSTNEKROTISCHEN NARBENLEBER
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 1637

32. W. WEPLER :
ZUR MORPHOLOGIE CHRONISCHER LEBERKRANKHEITEN
Leber, Magen, Darm 1/2 (1971), 45

33. W. WEPLER , E. WILDHIRT :
KLINISCHE HISTOPATHOLOGIE DER LEBER
Stuttgart 1968

34. E. WILDHIRT :
HEINZ KALK
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 680

35. E. WILDHIRT :
KLINIK DER LEBERKRANKHEITEN
IN : Leberkrankheiten (Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung 1) Ltg: Heinz Kalk (Hrsg.: v. W. Boecker)
Stuttgart, Thieme 1961

36. E. WILDHIRT :
ZUR FRAGE DER POSTHEPATITISCHEN LEBERZIRRHOSE
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 1838

37. E. WILDHIRT, H. ORTMANS :
DIE SPÄTPROGNOSE DER CHRONISCHEN HEPATITIS
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1976, 316

38. R. ZURMÜHL :
MATRIZEN UND IHRE TECHNISCHEN ANWENDUNGEN
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964

Herrn Prof. Dr. rer. nat. P. Ihm danke ich für die Überlassung des Themas und die Leitung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank auch Herrn Oberarzt Dr. med. H. Ortmans für seine Anregungen und Unterstützung.

Lebenslauf

Am 20. August 1951 wurde ich als zweites Kind des Arztes Dr. Heinrich Klasen und seiner Ehefrau Mechtild, geborene Hager, in Heidelberg geboren.

Von 1957 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Obergünzburg/Allgäu und in Gevelsberg/Westfalen, danach das Gymnasium in Gevelsberg, dann die Förderstufe in Usingen/Taunus und seit 1964 das Aufbaugymnasium in Usingen. An dieser Schule legte ich 1970 die Reifeprüfung ab.

Im WS 1970/71 und SS 1971 studierte ich Theologie an der Phil.-Theol. Hochschule St. Georgen in Frankfurt/Main.

Im WS 1971/72 begann ich mit dem Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg.

Am 19.9.1972 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 7.9.1973 die Ärztliche Vorprüfung und legte am 16.12.1976 die Ärztliche Prüfung ab.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren :

Ahrens, Amon, Arndt, Aziz, Baltzer, Barthelmai, Bernhardt, Bode, Braasch, Buchholz, Büsing, Castenholz, Daume, Dennhardt, Dimroth, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Eißner, Eschenbach, Exner, Friederich, Fruhstorfer, Gallwitz, Ganz, Gerdes, Golenhofen, Gottesbüren, Graul, Grundner, Haberich, Habermehl, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Havemann, Heene, Hennessen, Hennis, Hensel, Hering, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Ihm, Jacob, Joseph, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Klein, Kleine, Kleinsasser, Knauff, Koecke, Kohlhage, Koransky, Kreutz, Kuni, Lang, Lange, F. Lehmann, K. Lehmann, Linneweh, Ludwig, Lütcke, Mannheim, Maroske, Martini, Massarat, Meyer-Bertenrath, Neurath, Niemeyer, I. Oepen, Perst, Petry, Poetschke, Portig, Pots, Priebe, Remschmidt, Richter, Riecken, Rodeck, Rohen, Rupec, Salfeld, Schachtschabel, Schaumlöffel, Schiff, G. Schmid, W. Schmid, H. Schmidt, M. Schmidt, Schmidt-Wilcke, Schmitz-Moormann, Schneider, Schulte-Hermann, Schwick, Seifart, Siegert, Slenczka, Sodomann, Solcher, Straub, Sturm, Stutte, Thoenes, Uhlarik, Vogel, Walcher, Weber, Wehrmeyer, Welge-Lüssen, Wendt, Wesemann, Wiegandt, Willenbockel.